



# **TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

## **Adenomas Hepáticos em Homem Jovem: do diagnóstico à terapêutica**

João Amílcar Silva Cunha

---

**JUNHO'2019**



# **TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

## **Adenomas Hepáticos em Homem Jovem: do diagnóstico à terapêutica**

João Amílcar Silva Cunha

**Orientado por:**

Dr. Elidio Rodriguez Barjas

---

**JUNHO'2019**

## Resumo

O adenoma hepático é um tumor benigno do fígado, mais frequente no sexo feminino, que frequentemente é diagnosticado incidentalmente. Apesar raro, os adenomas hepáticos podem conduzir a complicações graves como a hemorragia intra-hepática e/ou malignização.

Apresentamos um caso clínico de um jovem do sexo masculino, de 24 anos de idade, com o diagnóstico incidental de adenomas hepáticos, que se revelou um desafio diagnóstico e terapêutico. Com este caso pretendemos alertar para as mudanças que se assistem na epidemiologia e etiologia desta neoplasia benigna do fígado. Para um melhor reconhecimento e compreensão desta patologia fazemos uma breve revisão da literatura, realçando a importância de uma abordagem multidisciplinar e atempada perante esta situação clínica.

**Palavras chave:** adenoma do fígado; adenoma hepatocelular; adenoma hepático; incidentaloma; tumor benigno do fígado; caso clínico; jovem desportista.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

## Abstract

Hepatic adenoma is a benign liver tumor, more frequent in females, which often is diagnosed incidentally. Although rare, hepatic adenomas can lead to serious complications such as intrahepatic hemorrhage and / or malignancy.

We present a clinical case of a 24-year-old male with an incidental diagnosis of hepatic adenomas, which proved to be a diagnostic and therapeutic challenge. With this case we intend to alert the changes observed in the epidemiology and etiology of this benign liver neoplasm. For a better recognition and understanding of this pathology we make a brief review of the literature, highlighting the importance of a multidisciplinary and timely approach to this clinical situation.

**Keywords:** Liver adenoma; hepatocellular adenoma; hepatic adenoma; incidentaloma; benign liver tumors; case report; young athlete.

# Índice

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Resumo .....                     | 3  |
| Abstract .....                   | 4  |
| Índice .....                     | 5  |
| Lista de Abreviaturas .....      | 6  |
| Introdução .....                 | 7  |
| Caso Clínico .....               | 8  |
| Discussão .....                  | 15 |
| Conclusão .....                  | 23 |
| Agradecimentos .....             | 24 |
| Referências Bibliográficas ..... | 25 |

## Lista de Abreviaturas

AH – Adenomas hepáticos

ACO – Anticoncepcionais orais

Adenoma H – Adenoma Hepático com Inativação de HNF-1 $\alpha$

Adenoma I – Adenoma Inflamatório

Adenomas  $\beta$  – Adenoma com Ativação da  $\beta$ -catenina

CHC – Carcinoma Hepatocelular

MMA – *Mixed Martial Arts*

HBA – Hospital Beatriz Ângelo

SU – Serviço de Urgência

EO – Exame Objetivo

VR – Valor de Referência

CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética ou Colangiorressonância

VBP – Via Biliar Principal

RM – Ressonância Magnética

CVL – Colectomia Vídeo-Laparoscópica

TC – Tomografia Computorizada

## Introdução

O adenoma hepático, adenoma hepatocelular ou simplesmente adenoma do fígado, é uma lesão benigna hepática rara. Como são maioritariamente lesões assintomáticas, a sua epidemiologia não é bem conhecida, mas estima-se que tenha incidência de 1 caso em cada 100 000 pessoas (1). Os adenomas hepáticos (AH) apresentam-se tipicamente como lesões solitárias em 70%-80% dos casos, localizando-se frequentemente no lobo hepático direito (2). Diagnosticam-se mais frequentemente em mulheres em idade fértil, entre 35-40 anos, estimando-se ser 10 vezes mais frequente em mulheres do que em homens (rácio 10:1). Demonstra-se também um aumento de 30-40 vezes da incidência dos AH nas utilizadoras de longa duração de anticoncecionais orais (ACO) (3-4 mulheres por cada 100.000 utilizadoras de ACO) (2-5).

Os AH são frequentemente diagnosticados num exame complementar de diagnóstico como um achado incidental em doentes assintomáticos, designando-se por isso por incidentalomas (6). Quando sintomáticos, associam-se frequentemente a dor ou desconforto no hipocôndrio direito (1,6).

As complicações mais importantes dos AH relacionam-se com a rutura espontânea e consequente hemorragia intra-abdominal (6-8), e o potencial de malignização em carcinoma hepatocelular (CHC), situação relativamente rara, estimando-se um risco de degeneração maligna entre os 4.2% e os 10% (6,8-10).

Perante este diagnóstico todas as decisões clínicas, avaliação, tratamento e seguimento devem envolver uma equipa multidisciplinar. As decisões terapêuticas nos AH são decididas com base no género do doente, tamanho e padrão de progressão da lesão (2). Em doentes do sexo masculino, independentemente das dimensões das lesões ou suas características, recomenda-se a sua ressecção, por existir uma maior incidência de transformação maligna (2,11).

## Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 24 anos de idade, leucodérmico, comerciante, natural da Ucrânia e residente em Portugal há cerca de 13 anos. Doente independente nas atividades de vida diária. Antecedentes pessoais ou familiares irrelevantes, salientando-se apenas ser praticante de desporto *Mixed Martial Arts* (MMA) desde há 2 anos.

Referenciado à Consulta de Gastreenterologia do Hospital Beatriz Ângelo (HBA) por sucessivos episódios de recorrência ao SU com queixas de dor abdominal epigástrica intensa (8/10), sem irradiação, náuseas ou vômitos, e febre e sem relação temporal com a ingesta de alimentos. O doente negava hábitos alcoólicos, tabágicos, toxicofílicos ou ingesta de fármacos. Negou o uso de substâncias anabólicas e esteroides andrógenos. Negava alergias medicamentosas ou alimentares. Ao exame objetivo (EO) não se encontraram alterações, nomeadamente à palpação abdominal. Analiticamente destacava-se uma elevação discreta dos marcadores de colestase: Bilirrubina conjugada de 0.53 mg/dL (valor de referência (VR) < 0.2), AST de 80 UI/L (VR < 40) e ALT de 124 UI/L (VR < 41 UI/L). As restantes análises não apresentavam alterações. Portador de uma ecografia abdominal, realizada em ambulatório, que identificava várias formações nodulares hiperecogénicas hepáticas, a maior com cerca de 16 mm, sugestivas de hemangiomas. A vesícula e as vias biliares não apresentavam alterações.

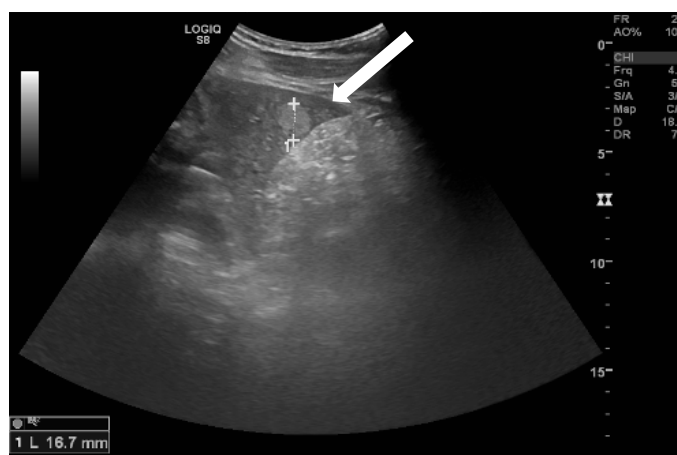
No seguimento da Consulta de Gastreenterologia, foi solicitado reavaliação laboratorial, uma colangiorrressonância (CPRM) para exclusão de litíase do colédoco e uma RM hepática para esclarecimento das lesões hepáticas.

Em regime de ambulatório, o doente recorreu novamente ao SU do HBA por novo episódio de dor abdominal. Ao EO encontrava-se vígil, colaborante, orientado, anictérico, corado e hidratado, apirético, normotenso, eupneico. TT 36.7°C e FC 57 bpm. Auscultação cardíaca e pulmonar normal. No exame abdominal apresentava RHA+, abdómen mole e depressível, mas doloroso à palpação no epigastro e ambos os hipocôndrios, sem irradiação dorsal, sem massas palpáveis, sem sinais de irritação peritoneal. O Murphy vesicular era duvidoso e o Murphy renal era negativo. Analiticamente apresentava elevação dos parâmetros de colestase: Bilirrubina sérica total de 1,24 mg/dL (VR 0,1-1,0), Bilirrubina conjugada de 0.53 mg/dL (VR < 0.20), AST de 254 UI/L (VR < 40), ALT de 288 UI/L (VR < 41) e GGT de 172 UI/L (VR 10-



71). A amilase pancreática era normal (VR < 125 UI/L). As restantes análises não apresentavam alterações de relevo.

As radiotelegrafias do tórax e abdómen não apresentavam alterações. A ecografia abdominal realizada em contexto de urgência revelou uma via biliar principal (VBP) ligeiramente dilatada, estimada em 10mm no hilo, com pequenos focos ecogénicos, traduzindo eventual microlitíase. A vesícula biliar encontrava-se moderadamente distendida, com paredes não espessadas e sem cálculos no seu interior. O fígado apresentava dimensões mantidas, identificando-se vários nódulos ecogénicos no lobo esquerdo, de natureza indeterminada, o maior com 17 mm (Figura 1).

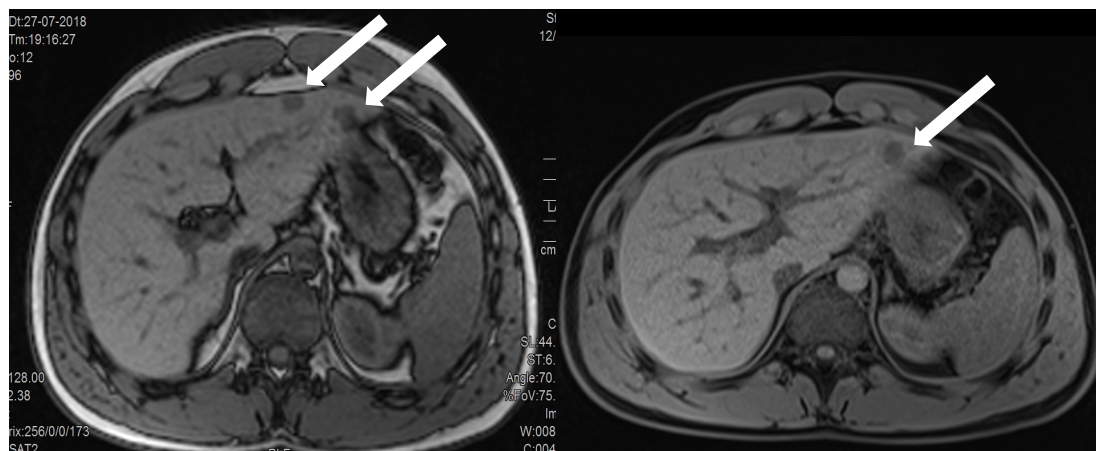


*Figura 1 – Ecografia Abdominal. Seta: nódulo ecogénico de 17mm no lobo hepático esquerdo.*

Neste contexto o doente ficou internado com o diagnóstico de coledocolitíase e nódulos hepáticos de etiologia a esclarecer.

No contexto de internamento, teve-se acesso aos resultados da CPRM e RM hepática solicitadas em Consulta de Gastreenterologia. Confirmou-se o diagnóstico de coledocolitíase e ausência de litíase vesicular. O fígado apresentava um tamanho normal e contornos regulares visualizando-se no lobo esquerdo várias formações nodulares, as de maior dimensão com cerca de 15 mm. Estes nódulos apresentavam-se bem circunscritos, de natureza sólida, revelando-se sinais de gordura microscópica no seu interior, não se restringindo na difusão, e após injeção de gadolínio apresentavam uma captação essencialmente central na fase arterial com algum *washout* nas fases seguintes. Estas características, nomeadamente a presença de componente de gordura, levaram a

colocar como primeira hipótese diagnóstica a de AH, não se excluindo, contudo, de forma inequívoca outras etiologias, nomeadamente atipia (Figura 2).

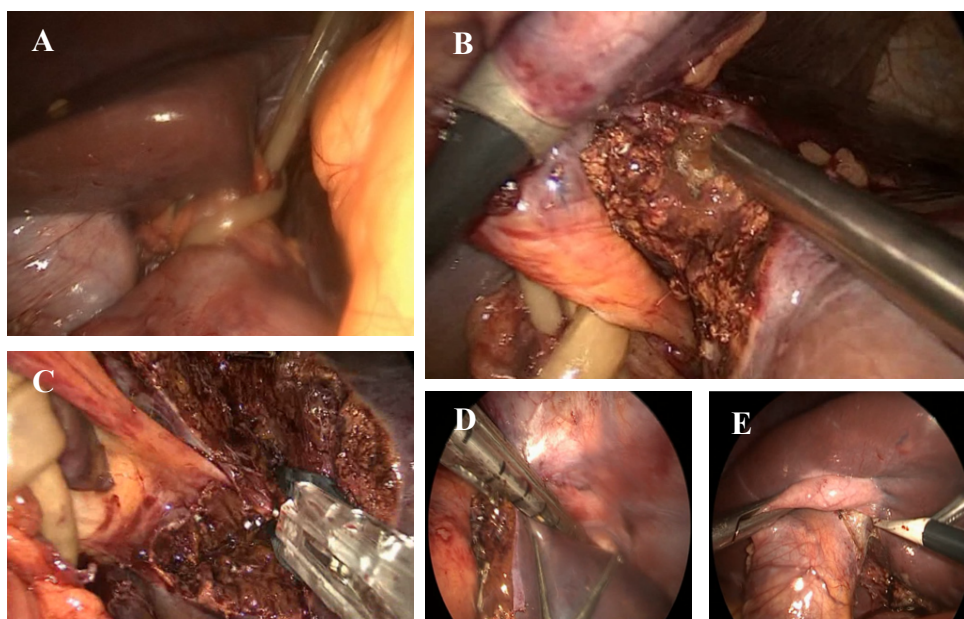


*Figura 2 – Avaliação efetuada por RM hepática. Setas: formações nodulares bem circunscritas, de natureza sólida, no lobo hepático esquerdo, segmento II e III.*

O doente foi submetido a colangiopancreatografia retrógrada com esfínterectomia endoscópica, que decorreu sem complicações, tendo tido alta assintomático ao 4<sup>a</sup> dia de internamento.

Atendendo à hipótese diagnóstica de AH, o doente foi referenciado a uma Consulta Multidisciplinar de Oncologia-Gastroenterologia. Uma vez que o paciente era do sexo masculino, havendo um risco mais elevado de malignização destas lesões, decidiu-se fazer ressecção das lesões por lobectomia hepática esquerda e também a realização de colecistectomia vídeo-laparoscópica (CVL).

O relatório cirúrgico revelou várias lesões nodulares na superfície do lobo esquerdo (segmentos II + III) tendo-se realizado uma lobectomia esquerda e CVL (Figura 3).



*Figura 3 – Imagens da Cirurgia: Lobectomia hepática e colecistectomia. A. Manobra de Pringle. B. Disseção do parênquima com dissector ultrassônico. C. Laqueação seletiva dos pedículos vasculares com clips. D. Laqueação da veia supra-hepática esquerda. E. Colecistectomia.*

O pós-operatório decorreu sem intercorrências, tendo o paciente tido alta ao 4º dia pós-operatório.

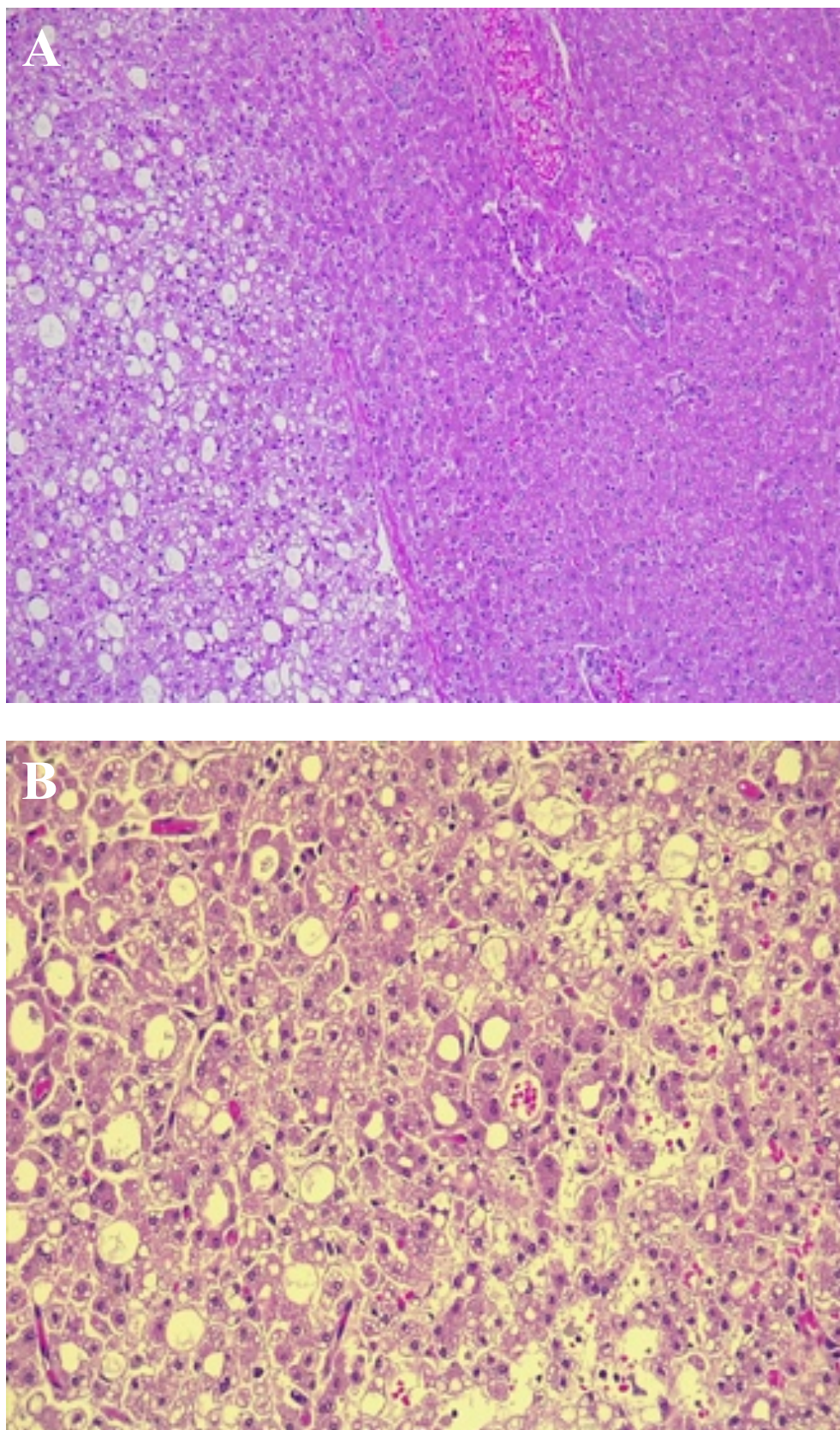
O relatório macroscópico das peças cirúrgicas revelou um fígado esquerdo com um nódulo dominante, subcapsular/intraparenquimatoso, amarelo e elástico, de limites bem definidos, com 18mm de maior eixo. No restante parênquima hepático identificou-se pequenos focos nodulares idênticos dispersos pelo parênquima e com dimensões entre 3 e 4mm (Figura 4). A vesícula biliar estava íntegra, sem conteúdo residual ou cálculos, e o cístico não apresentava alterações.

O diagnóstico histológico da peça da lobectomia concluiu que os fragmentos eram representativos de adenoma de células hepáticas multifocal, com marcada esteatose, focalmente com arranjos pseudoacinares e de limites expansivos embora sem cápsula. Não havia infiltração por células inflamatórias. O padrão de reticulina estava ligeiramente diminuído. Não foi possível realizar coloração com o antisoro específico, mas o aspeto morfológico parecia corresponder à variante HNF1 $\alpha$  inativado (Figura 5 e Figura 6).



*Figura 4 – Avaliação Macroscópica. Setas: nódulos amarelos e elásticos, dispersos pelo parênquima com dimensões entre 3 e 4mm e um nódulo dominante com 18mm de maior eixo;*





*Figura 5 – A: Interface entre o nódulo que se localiza à esquerda e o parênquima trabecular normal à direita; B: Aspeto do nódulo, realçando a esteatose em vacúolos grandes e pequenos.*



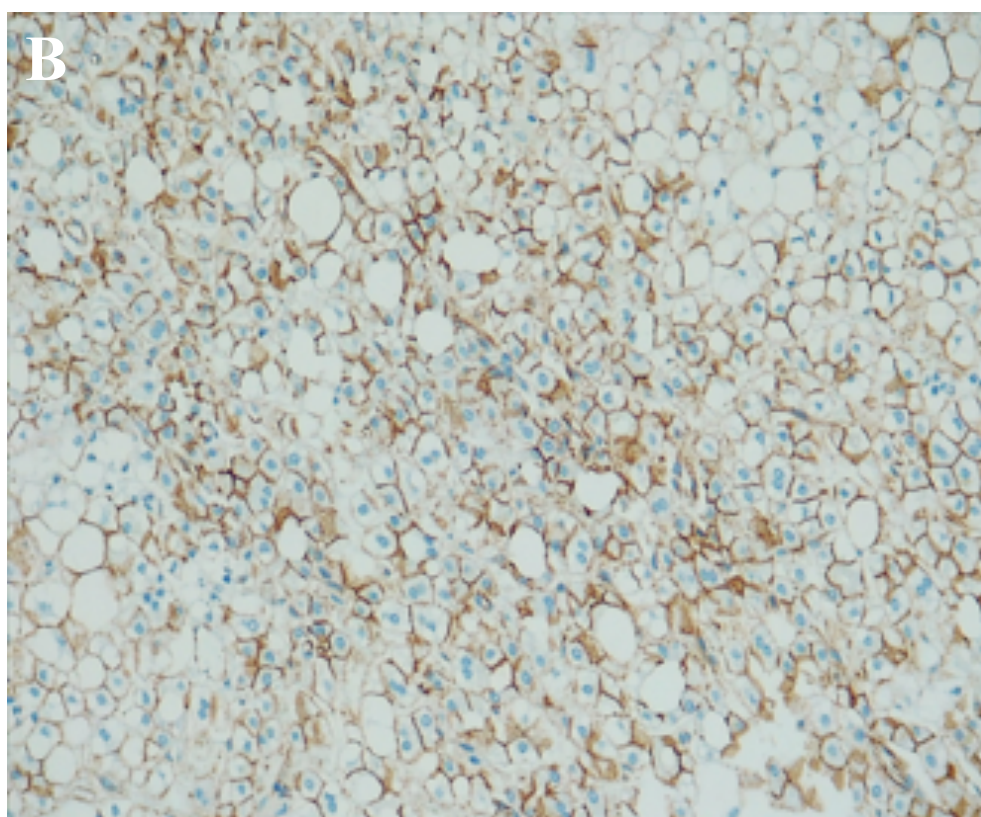
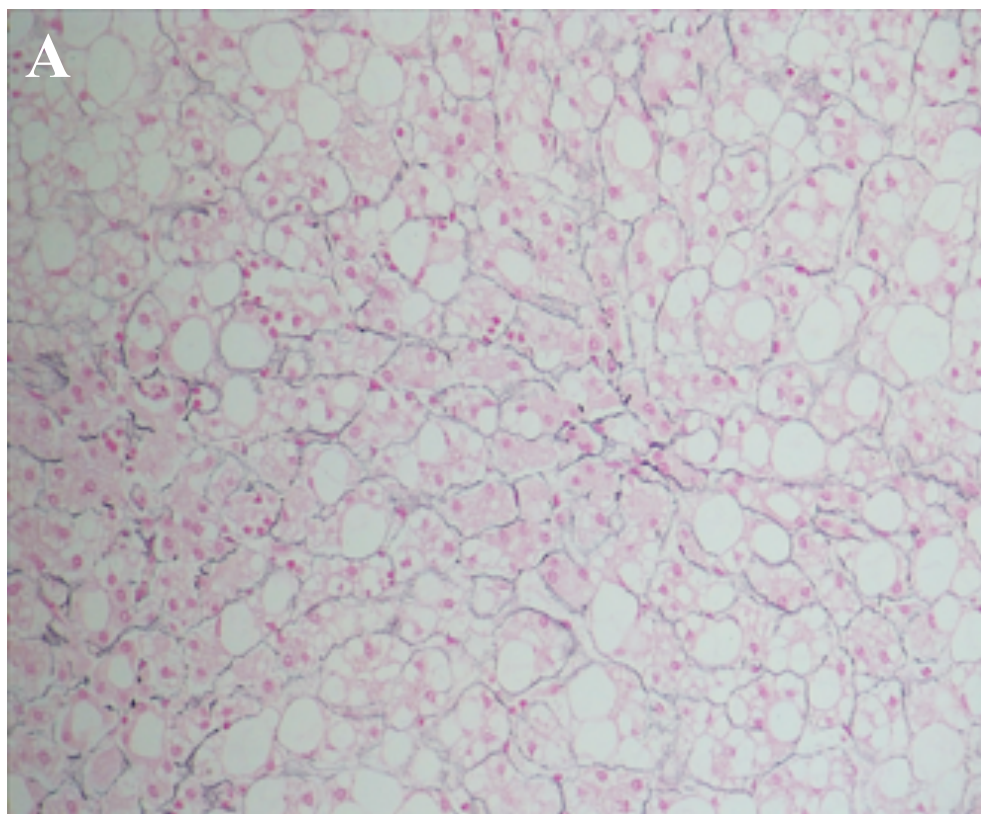


Figura 6 – A: Padrão de reticulina compatível com adenoma hepatocelular; B: Coloração ̢-catenina negativa.

## Discussão

Os tumores benignos do fígado são um grupo heterogêneo de lesões focais hepáticas com origem em diferentes linhagens celulares e a sua relevância clínica depende do tipo de lesão presente (2). Um conjunto de estudos baseados em dados de autópsias reportaram uma percentagem de até 52% de lesões benignas do fígado na população ocidental (6,12). Os mais frequentes pertencem à linhagem hepatocelular e mesenquimal, sendo eles o hemangioma hepático, a hiperplasia focal nodular e o adenoma hepático, com incidências estimadas de 0.4-20%, 0.4-3% e 0,001-0,004%, respetivamente (2,6,13). A grande maioria dos tumores benignos do fígado segue um curso clínico indolente. No entanto, algumas destas lesões estão associadas a complicações importantes, como é o caso dos AH (7).

Os AH são tumores benignos muito raros, existindo escassas publicações de casos portugueses de AH em revistas indexadas, presumindo-se, após revisão de literatura, que o primeiro caso relatado numa revista portuguesa date o ano de 1980, na *Acta Médica Portuguesa* (14). Vários fatores têm contribuído para o aumento na frequência de deteção de lesões focais hepáticas, nomeadamente o aumento da realização de exames como a ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e RM, tanto em indivíduos assintomáticos e sem um diagnóstico suspeito definido, num contexto de prevenção generalizada, assim como na monitorização imagiológica de uma patologia previamente diagnosticada. Estes tumores, detetados incidentalmente têm sido designados como incidentalomas (6,8,10,15). Alguns autores relatam uma incidência de 10.2-14,3% destes achados incidentais em TC (6,12,16).

Os AH são mais frequentes em indivíduos do sexo feminino (num rácio de 10:1) entre os 35-40 anos. apresentando, inclusive uma maior incidência nas utilizadoras de ACO (2-5). Os AH eram extremamente raros antes da introdução dos ACO na década de 60 (7,17). Nos indivíduos do sexo masculino os AH constituem uma situação clínica ainda mais rara devido a grande associação desta patologia com as hormonas sexuais femininas e a toma de ACO (2-5). Com a nova geração de ACO, de baixa dose hormonal, têm sido descritos outros fatores preponderantes na etiologia, nomeadamente o síndrome metabólico (2,18), o que poderá tornar o diagnóstico destes tumores em homens, algo menos incomum. Neste género, destacam-se ainda outros fatores de risco com forte contributo para o desenvolvimento desta patologia, como os anabolizantes,

que são mais utilizados por estes, nomeadamente homens jovens e desportistas, e os androgénios esteroides, tanto endógenos como exógenos (19,20). A fisiopatologia ainda não se encontra completamente compreendida, mas acredita-se que recetores de androgénios desempenhem um papel importante no desenvolvimento de AH (21). Existem casos esporádicos na literatura de AH em pacientes com níveis elevados de androgénios produzidos endogenamente, como por exemplo em mulheres com ovários poliquísticos ou síndrome de Klinefelter (2,21). No entanto, são muito mais comuns casos de AH relacionados com a administração exógena de androgénios esteroides, tanto para o uso terapêutico, em doenças como anemia aplástica ou hemoglobinúria paroxística noturna (22,23), quanto em outras situações como a sua utilização por atletas, culturistas e aficionado(a)s em ginásio, para melhorarem a sua performance desportiva (19).

O jovem do caso clínico descrito apresentava um IMC de 21,36 Kg/m<sup>2</sup> e não apresentava nenhum outro critério diagnóstico de síndrome metabólica. O doente era praticante de MMA desde há 2 anos. Foi questionado acerca da toma de substâncias anabólicas e esteroides andrógenos, o qual negou. Negou ainda a toma de fármacos ou qualquer produto de medicinas alternativas, referindo apenas ingesta de batidos proteicos. Não apresentava nenhum antecedente médico relevante e nenhum sinal ou sintoma de qualquer patologia rara associada ao desenvolvimento de AH, como diabetes MODY tipo3 (2,24), síndrome de McCune-Albright (24), doença do armazenamento do glicogénio tipo 1, 2 e 4 (25) ou sobrecarga de ferro na talassémia  $\beta$  e hemocromatose. Assim, não se apurou qualquer fator de risco para o desenvolvimento de AH.

O doente apresentou-se na Consulta de Gastreenterologia com um quadro clínico de dor abdominal aguda recorrente de etiologia desconhecida. Para excluir litíase vesicular o doente fez uma ecografia abdominal, tendo sido identificado no fígado formações nodulares hiperecogénicas compatíveis com hemangiomas, o que conduziu à realização de RM hepática que permitiu o diagnóstico de AH. Os AH são frequentemente diagnosticados em pacientes assintomáticos (6). Numa série de estudo de casos com 44 pacientes, 48% destes foram detetados incidentalmente e 44% tinham sintomas (7,26). Associa-se frequentemente aos AH dor no hipocôndrio direito (80%) com valores analíticos de função hepática normais (6). A maioria dos pacientes com apenas alguns AH de pequenas dimensões (<5cm) estão geralmente assintomáticos, enquanto lesões de maiores dimensões (6-30cm) causam mais frequentemente



desconforto ou sensação de preenchimento no quadrante superior direito, por estiramento da cápsula hepática (1).

As características da dor descrita pelo doente não pareciam suportar a hipótese que estas fossem causadas pelas formações nodulares, ou seja, pelos AH. Este padrão de dor aguda recorrente e intermitente favorece mais a hipótese de colelitíase como a patologia desencadeante dos sintomas álgicos do doente. Assim, foi fortuitamente, e por outro motivo, que foi realizada ecografia abdominal inicialmente e posteriormente RM hepática, que permitiu chegar ao diagnóstico de AH.

As características histológicas mais marcantes dos AH são a presença de gordura e de um componente telangiectásico, pelo que os exames de imagem mais discriminatórios nesta patologia são exames sensíveis ao componente esteatósico e que contenham agentes contrastados capazes de ver os espaços vasculares dilatados, tais como, a CEUS (*Contrast-Enhanced Ultrasound*), a TC e a RM. Assim, após a identificação de um nódulo hepático, sua examinação e investigação inicial, que deverá ter como objetivo excluir uma doença hepática crônica subjacente, está indicado um exame de contraste para caracterização do tumor (2). A RM tem um papel crucial no diagnóstico dos AH, constituindo a primeira linha de avaliação quando se suspeita de uma lesão benigna hepática, especialmente em adultos jovens. Em conjunto com uma história clínica completa, exame físico e laboratorial, este exame imagiológico é muitas vezes suficiente para estabelecer um diagnóstico de lesão benigna hepática e informar acerca do manejo subsequente do doente (2,13).

Apesar de ser um exame dependente do operador, a ecografia abdominal é um exame muito sensível na detecção de litíase vesicular. Pela clínica e parâmetros de colestase, o quadro do doente poderia ser explicado por litíase vesicular, com subsequente cólica biliar, no entanto, a ecografia não sugeriu existência de litíase vesicular. A ecografia abdominal não é tão sensível na detecção de coledocolitíase. Para excluir coledocolitíase foi solicitada uma CPRM, tendo em conta ser um exame muito específico na exclusão de litíase do colédoco e a uma RM hepática ser o método de primeira linha na avaliação dos AH, tendo revelado a presença de múltiplas lesões hepáticas no lobo esquerdo, com componente de gordura. Em muitos casos não existem sintomas ou alterações de valores analíticos associados às lesões, tornando o diagnóstico diferencial com CHC ou metástases secundárias muito dependentes das

características imagiológicas das lesões. Neste caso, a expressão das lesões hepáticas com componente de gordura em RM colocaram os AH como primeira hipótese diagnóstica. As outras hipóteses nunca poderiam ser excluídas de forma inequívoca, nomeadamente atipia, mas seriam menos prováveis.

A RM hepática identifica subtipos de AH em cerca de 80% (2). Ao contrário da RM, a ecografia e TC não permitem diferenciar os adenomas em subtipos moleculares (2). A vantagem de se identificar o subtipo de AH é permitir uma abordagem terapêutica mais segura, permitindo distinguir as lesões que têm maior potencial de malignização e que devem ser encaminhadas para terapêutica curativa (1). Apesar da identificação dos subtipos de AH por RM ser promissora e ser praticada em alguns centros especializadas, esta não está recomendada na prática clínica. Atualmente os métodos para a análise molecular dos AH não são sensíveis o suficiente para uma aplicação generalizada na prática clínica, apesar de estudos nesta área serem muito promissores (2).

Após a caracterização das lesões do doente por RM, o doente foi referenciado a uma Consulta Multidisciplinar de Oncologia-Gastroenterologia, como recomendado nas *guidelines* clínicas para abordagem dos AH. Nesta consulta discutiu-se a ausência de indicação para realização de biópsia e decidiu-se que a melhor abordagem seria uma lobectomia hepática esquerda e CVL.

Esta decisão enquadra-se nas orientações clínicas da *EASL* (2), visto o paciente ser do sexo masculino, e sempre que se diagnostica um AH em homens é recomendado que se faça uma ressecção das lesões ou um tratamento curativo, como por exemplo a ablação térmica das lesões, independentemente do tamanho das lesões ou suas características (Figura 5) (2,11).

A biópsia dos AH não se encontra padronizada nas *guidelines* clínicas. A biópsia auxilia a identificação do subtipo celular de AH, no entanto, a grande vascularização e propensão dos AH à hemorragia tornam esta técnica arriscada. Outros métodos menos invasivos, como RM, podem ser utilizados nessa identificação. Está recomendado que a biópsia deve ser reservada para casos onde a informação do subtipo celular terá impacto na decisão terapêutica e os exames de imagem das lesões forem inconclusivos (20).

Decidiu-se não se realizar biópsia das lesões porque a informação do subtipo celular não teria impacto na decisão terapêutica, já que todos os AH num indivíduo do sexo masculino têm indicação para serem removidos, independentemente do seu subtipo celular. Por se tratar de múltiplas lesões e todas estas se encontrarem unicamente no lobo hepático esquerdo decidiu-se realizar uma lobectomia hepática esquerda. Uma vez que o doente iria ser submetido a cirurgia, decidiu-se também efetuar a CVL no mesmo tempo operatório (2,11). A apresentação clínica e o risco de hemorragia e transformação maligna em pacientes com múltiplos AH não difere dos pacientes com um único AH (2,27).

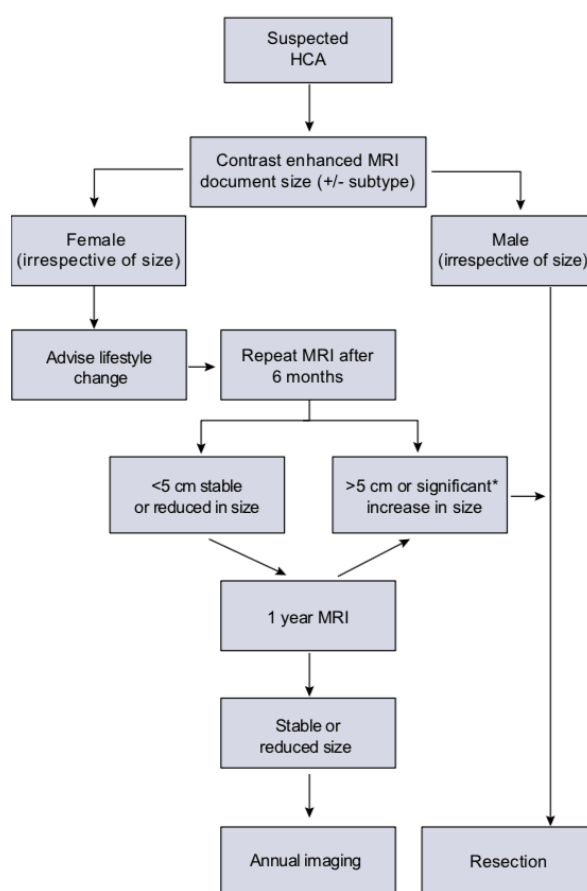


Figura 7 – Algoritmo proposto pela EASL para abordagem dos AH (2).

Atualmente, análises genéticas permitiram identificar 3 grandes subtipos moleculares de AH, com um quarto grupo ainda não caracterizado (2,28,29).

Os Adenomas tipo I (Adenoma Inflamatório) constituem cerca de 40-55% dos AH. Representam um subtipo heterógeno de AH por incluírem mutações em múltiplos

genes (gp130 65%, FRK 10%, STAT3 5%, GNAS 5%, JAK1 2%), embora todas as mutações descritas culminem na ativação da via JAK/STAT (2). Os Adenomas I são observados mais frequentemente em doentes obesos e em pessoas com etanolismo. Os Adenoma tipo H (Inativação de HNF-1 $\alpha$ ) constituem cerca de 30-40% dos AH. São definidos pela inativação do fator de transcrição HNF-1 $\alpha$ , envolvido na diferenciação hepática e controlo do metabolismo, condicionando alterações na expressão génica das células do tumor, sendo a mais notória a ausência da proteína LFABP, altamente expressa em hepatócitos normais (2,30). Predominam as mutações somáticas, enquanto que as mutações germinativas são observadas em pessoas com AH múltiplos e diabetes MODY tipo 3, em provável contexto familiar (2,30). Os adenomas tipo  $\beta$  (Ativação da  $\beta$ -catenina) constituem cerca de 10-20% dos AH. São definidos pela ativação da  $\beta$ -catenina nas células tumorais. Até 50% de Adenomas  $\beta$  são também adenomas inflamatórios, havendo uma combinação de mutações. As células tumorais expressam abundantemente GS (um alvo da  $\beta$ -catenina) e  $\beta$ -catenina nuclearmente (2,30). Por fim, o quarto subtipo é um grupo de AH não classificáveis, que constituem cerca de 5-10% dos AH. Este pequeno grupo de AH não apresenta nenhuma morfologia específica e não tem associado nenhuma das mutações génicas pertencentes aos outros subtipos (2).

|   |   |
|---|---|
| <b>Adenoma I<br/>(inflamatório)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>40-55%</b></li> <li>▪ Mutações em múltiplos genes (gp130 65%, FRK 10%) → <b>ativação via JAK/STAT</b></li> <li>▪ ++ obesidade, síndrome metabólico, consumo alcoólico</li> <li>▪ Aspecto tipo <b>telangiectasia</b></li> <li>▪ Expressão citoplasmática de proteína amiloide A e PCR</li> </ul>                         |
| <b>Adenoma H<br/>(inativação de HNF-1<math>\alpha</math>)</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>30-40%</b></li> <li>▪ ++ mutações <u>somáticas</u> → Ausência de expressão de LFABP</li> <li>▪ Adenomas <b>esteatósicos</b></li> </ul>  |
| <b>Adenoma <math>\beta</math><br/>(ativação da <math>\beta</math>-catenina)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>10-20%</b>, até 50% são também inflamatórios</li> <li>▪ ++ <b>homens</b></li> <li>▪ <u>Maior risco</u> de <b>transformação</b> maligna</li> <li>▪ <b>Hist:</b> atipia celular, formações pseudoglandular e colestase</li> <li>▪ Expressão abundante de GS + expressão nuclear de <math>\beta</math>-catenina</li> </ul> |
| <b>Adenoma não classificável</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>5-10%</b></li> <li>▪ Sem nenhuma das mutações ou características morfológicas</li> </ul>  |

Figura 8 Subtipos celulares de AH (2).

O relatório da avaliação histológica revelou que os fragmentos eram representativos de adenoma de células hepáticas e não se identificou infiltração por células inflamatórias. O subtipo celular de AH mais frequentemente encontrado em homens são os Adenomas  $\beta$ , que possuem um maior risco de sofrer transformação maligna em CHC (2,27,31), explicando em parte as diferenças observadas entre homens e mulheres na incidência de transformação maligna dos AH (2,11). No entanto, ao contrário do que se esperava, o relatório da anatomia patológica revelou que os aspectos morfológicos das lesões pareciam corresponder à variante HNF1 $\alpha$  inativado e não à variante com ativação da  $\beta$ -catenina. Este subtipo apresenta o menor risco de transformação maligna (2,27,31).

Atualmente, não existem diretrizes concretas referentes ao seguimento do AH a longo prazo em indivíduos do sexo masculino submetidos a ressecção cirúrgica das lesões. No entanto, sendo o indivíduo do caso um homem jovem, não obeso, com múltiplos nódulos, praticante de MMA, e ainda que negue o consumo de androgênios esteroides e anabolizantes, é aceitável um seguimento em consulta de Cirurgia geral/Gastroenterologia, nomeadamente, recorrendo-se a uma ecografia anual e eventual RM hepática.

Uma particularidade que se destaca neste caso clínico, à parte do diagnóstico de AH, é a presença de episódios recorrentes de colelitíase, de etiologia desconhecida, num indivíduo jovem, na ausência de fatores de risco. Uma entidade que poderia explicar este quadro é a LPAC (*Low-Phospholipid-Associated Cholelithiasis*), uma doença genética responsável pelo desenvolvimento de litíase intra-hepática que origina um quadro de colelitíase sintomática e recorrente em jovens adultos. Está associado a mutações do gene ABCB4/MDR3, que codifica uma proteína que atua como transportador biliar de fosfolípidos. Defeitos na codificação desta proteína diminuem a concentração biliar de fosfolípidos, aumentando assim a litogenicidade da bÍlis (32–34). A sua definição não é consensual mas a maioria dos autores defende que o diagnóstico de LPAC deve ser considerado quando pelo menos duas das seguintes características estão presentes (35): início dos sintomas antes dos 40 anos de idade; recorrência de sintomas biliares (cólica biliar, icterícia, colangite, pancreatite aguda) após colecistectomia; presença de focos ecogénicos hepáticos sugestivos de litíase intra-hepática ou lama biliar; história de colestase intra-hepática da gravidez; história familiar de cálculos biliares em parentes de 1º grau. O nosso paciente, de momento, só cumpriria

um dos critérios. A recorrência dos sintomas biliares com evidência ecográfica de colelitíase ou litíase das vias biliares intra-hepáticas aumentaria a probabilidade diagnóstica desta entidade. Após revisão da literatura, não se encontram casos descritos de LPAC e AH coincidentes.

Outra singularidade que descrevemos neste caso diz respeito ao número e localização das lesões encontradas. Cerca de 80% dos AH diagnosticados são lesões solitárias, no entanto, o nosso paciente apresentava múltiplas lesões, a maioria de pequenas dimensões. Todas as lesões se encontravam restritas ao lobo hepático esquerdo, algo também incomum na epidemiologia dos AH pois por norma são mais frequentemente encontrados no lobo hepático direito (2).

Em conclusão, apresenta-se um caso de um homem jovem com episódios sintomáticos sugestivos de colelitíase, cuja abordagem diagnóstica permitiu realizar o diagnóstico de adenomas hepáticos múltiplos, sem fatores etiológicos associados. Atendendo ao risco de malignização o doente foi submetido a lobectomia hepática esquerda, tendo a avaliação histológica das peças cirúrgicas confirmado o diagnóstico de AH tipo HNF1 $\alpha$  inativado. O doente mantém-se em seguimento em Consulta de Gastrenterologia. Este trabalho retrata o primeiro caso de AH num indivíduo do sexo masculino registado no HBA.

## Conclusão

O Adenoma hepático é um incidentaloma raro e potencialmente maligno. Face ao número crescente do diagnóstico de incidentalomas sublinhamos a necessidade da célere identificação de adenomas hepáticos aquando a sua presença no diagnóstico diferencial, sobretudo perante os seus principais fatores de risco.

Alerta-se para a mudança na epidemiologia e etiologia dos AH, com um aparecimento crescente de casos não relacionados com a toma de ACO em mulheres, podendo surgir em homens, sobretudo jovens e desportistas, que tomam anabolizantes e esteróides andrógenos.

Reforça-se que a RM hepática constitui o método de primeira linha aquando a suspeita de uma lesão benigna hepática e que muitas vezes é suficiente para estabelecer o diagnóstico de AH e permitir que se avance para a abordagem terapêutica.

Salienta-se também que a abordagem de quaisquer AH num indivíduo do sexo masculino deverá ser a resseção cirúrgica.

## Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Dr. Elidio Barjas, meu orientador e anterior docente de Gastreenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por me ter guiado e apoiado em todas as fases da realização deste trabalho e por ter sido responsável por fomentar o gosto especial que nutro por esta área da medicina.

Gostaria também de agradecer ao Serviço de Gastreenterologia, ao Serviço de Cirurgia Geral e ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Beatriz Ângelo, por me terem facultado o acesso aos dados clínicos e imagiológicos, que são a base deste trabalho.

Por fim agradeço às pessoas mais especiais da minha vida, a minha família, os meus amigos e especialmente à minha namorada, que nunca me deixa desistir e que me apoia incondicionalmente em tudo.



## Referências Bibliográficas

1. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol.* 2017;95(May):378–98.
2. Colombo M, Forner A, Ijzermans J, Paradis V, Reeves H, Vilgrain V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65(2):386–98.
3. GIANNITRAPANI, L. , SORESI, M. , LA SPADA, E. , CERVELLO, M. , D’ALESSANDRO, N. and MONTALTO G. Sex Hormones and Risk of Liver Tumor. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089(1):228–36.
4. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al. Epidemiology of Hepatocellular Adenoma: The Role of Oral Contraceptive Use. *JAMA.* 1979;242(7):644–8.
5. Liau S, Qureshi MS, Praseedom R. Molecular Pathogenesis of Hepatic Adenomas and Its Implications for Surgical Management. 2013;1869–82.
6. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. “Incidentaloma” of the liver: Management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB Surg.* 2012;2012.
7. Iver L, Ancreas P, Choi BY, Nguyen MH. The Diagnosis and Management of Benign Hepatic Tumors. 2005;39(5):401–12.
8. N. Assy, G. Nasser, A. Djibre, Z. Beniashvii, S. Elias and JZ. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol.* 2009;15(26):3217–3227.
9. D. Erdogan, O. R. C. Busch, O. M. van Delden, F. J. W. Ten Kate, D. J. Gouma and TM van G. Management of spontaneous haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. A single centre experience. *Liver Int.* 2006;26(4):433–8.
10. M. Galanski, S. Joördens and JW. Diagnosis and differential diagnosis of benign liver tumors and tumor-like lesions. *Chirurg.* 2008;79(8):707–721.
11. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P P V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.* 2011;60:85–9.

12. P. J. Karhunen, A. Penttilä and KL. Benign bile duct tumours, non-parasitic liver cysts and liver damage in males. *J Hepatol.* 1986;2(1):89–99.
13. Ali M, Sayyed F, Peddu P. Typical and atypical benign liver lesions : A review. *Clin Imaging* 2017;44:79–91.
14. Pisco JM et al. Hepatic adenoma: a report case. *Acta Med Port.* 1980;2(1):45–8.
15. M. Loss, C. Zülke, A. Obed, O. Stöltzing and HJS. Surgical therapy of benign liver tumors. *Chirurg.* 2008;79(8):722–728.
16. L. H. Schwartz, E. J. Gandras, S. M. Colangelo, M. C. Ercolani and DMP. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology.* 1999;210(1):71–4.
17. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics.* 2001;21:877–92.
18. Gryspeerdt F, Aerts R. Laparoscopic liver resection for hemorrhagic hepatocellular adenoma in a pregnant patient. *Acta Chir Belg.* 2018;118(5):322–5.
19. Martin NM , Abu Dayyeh BK CR. Anabolic steroid abuse causing recurrent hepatic adenomas and hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4573–5.
20. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1–20.
21. Triantafyllopoulou AM, Whittington APF, Melin-aldana H, Benya EC, Brickman W. Case Report Hepatic Adenoma in an Adolescent With Elevated Androgen Levels. 2007;640–2.
22. Hernandez-Nieto L, Bruguera M, Bombi J, Camacho L RC. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer.* 1977;49:1761–4.
23. Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic

- steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol*. 2000;35:557–62.
24. Nault JC, Fabre M, Couchy G, Pilati C, Jeannot E, Tran Van Nhieu J et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol*. 2012;(56):184–91.
  25. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P OM. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:276–9.
  26. Trotter JF EG. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis*. 2001;5:17–42.
  27. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50:481–9.
  28. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):112–25.
  29. Miller G, Campbell C, Manoharan B, Bryant R, Cavallucci D, O'Rourke N, et al. Subclassification of hepatocellular adenomas: practical considerations in the implementation of the Bordeaux criteria. *Pathology*. 2018;1–7.
  30. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515–524.
  31. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. 2011;261:172–81.
  32. Medhioub M, Ayedi H, Hamzaoui ML, Khsiba A, Mahmoudi M, Azzouz MM. LPAC syndrome: An uncommon etiology of intrahepatic cholelithiasis. *Press Med*. 2019;48(1P1):72–4.
  33. Goubault P, Brunel T, Rode A, Bancel B, Mohkam K, Mabrut JY. Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. *J*

Visc Surg. 2019;1–10.

34. Cardoso MF, E Branco JC, Anapaz V, Rodrigues CG, Carvalho R, Horta D, et al. A Complex Case of Cholestasis in a Patient with ABCB4 and ABCB11 Mutations. *GE Port J Gastroenterol*. 2018;25(4):189–94.
35. Erlinger S. Low phospholipid-associated cholestasis and cholelithiasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(SUPPL.1):S36–40.